Aus dem Institut für
Parasitologie und Tropenveterinärmedizin
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

ZUR THERAPIE DER CHRONISCHEN TOXOPLASMOSE BEI NMRI - MÄUSEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christopher Babatunde Coker
aus Lagos/Nigeria
Berlin 1976
Journal Nr. 893

Aus dem Institut für
Parasitologie und Tropenveterinärmedizin
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

ZUR THERAPIE DER CHRONISCHEN TOXOPLASMOSE BEI NMRI - MÄUSEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christopher Babatunde Coker
aus Lagos/Nigeria
Berlin 1976
Journal Nr. 893

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin

Vorsitzender des FBR: Prof. Dr. H.-H.Frey
Referent: Prof. Dr. F.Hörchner
Korreferent: Prof. Dr. D.Krause

Tag der Promotion: 10.September 1976

Meiner Mutter und meinen Geschwistern

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. Einleitung 1

2. Chemotherapie der Toxoplasmose anhand der Literatur 2

2.1. Malaricide und Sulfonamide 2

2.2. Mebendazole 8

3. Eigene Untersuchungen 11

3.1. Material und Methodik 11

3.2. Ergebnisse 15

3.2.1. Therapie mit Mebendazole 15

3.2.2. Therapie mit Mebendazole in Kombination mit Daraprim, Durenat und Resochin 19

4. Besprechung der Ergebnisse 23

5. Zusammenfassung 27

Summary 28

6. Literaturverzeichnis 29

Lebenslauf 35

1. Einleitung

Bei allen empfänglichen Wirtstieren außer Feliden beschränkt sich eine Infektion mit Toxoplasma gondii auf die extraintestinale Schizogoniephase mit späterer Zystenbildung in Organen.

Diese teilweise pathogen verlaufende Phase der Schizogonie wird als akute, die Phase der Zystenbildung als chronische Toxoplasmose bezeichnet. Das Auftreten und die Schwere klinischer Symptome während der akuten Toxoplasmose sind vorwiegend abhängig von der Virulenz des Toxoplasma-Stammes für die betreffende Tierart.

In der Humanmedizin spielt die Therapie der Toxoplasmose eine bedeutende Rolle. Während die akute Phase medikamentell beeinflußbar ist, sind bisher keine Erfolge bei der chronischen Phase zu verzeichnen.

Bei einer postnatalen chronischen Toxoplasmose liegen die Zysten weitgehend reaktionslos im Gewebe. Reinfektionen sollen wegen der guten Immunabwehr symptomlos verlaufen. Eine Therapie während dieser Phase spielt keine bedeutende Rolle. Bei konatalen latent verlaufenden Säuglingsinfektionen, wie die chronische Chorioretinitis und Meningoencephalitis, wird allerdings der Einsatz von wirksamen Medikamenten nötig um die Schädigung möglichst gering zu halten.

Angesichts dieser Gefahren für den Menschen erscheint die Suche nach wirksamen Medikamenten gegen die chronisch verlaufende Toxoplasmose als dringliche Aufgabe.

2. Chemotherapie der Toxoplasmose anhand der Literatur

2.1. Malaricide und Sulfonamide

In der experimentellen Chemotherapie der Toxoplasmose sind zahlreiche Versuche mit verschiedenen Therapeutika, hauptsächlich Malariciden und Sufonamiden, einzeln oder in Kombination durchgeführt worden. Nach einer Infektion mit Toxoplasma gondii - Zysten aus Organen befallener Tiere oder Oozysten aus dem Kot der Katze - kommt es bei allen empfänglichen Tieren außer der Katze nur zur extraintestinalen Schizogoniephase, die mit der Zystenbildung endet (MILLER u. Mitarb. 1972). Deshalb wurden die Therapeutika entweder während der akuten Phase gegen die Throphozoite oder während der chronischen Phase gegen die Zystozoite in den Zysten angewendet.

Alle im folgenden aufgeführten experimentellen Untersuchungen wurden an Mäusen durchgeführt. Für die Behandlung der akuten Phase wurden den Tieren Throphozoite hochvirulenter Stämme (BK oder RH Stämme), zur Therapie der chronischen Infektion Zystozoite avirulenter (zystenbildender) Stämme intraperitoneal verabreicht.

Einen Überblick über die Wirkung der verschiedensten Chemotherapeutika bis 1968 gab ELSNER (1968): Die bisher verwendeten Sulfonamide (Sulfadiazin, Sulfathiazol, Sulfanilamid, Sulfamerazin, Sulfapyridin) bewirkten bei akuter experimenteller Toxoplasmose lediglich, daß die infizierten Tiere im Vergleich zu den unbehandelten Kontrolltieren 8 bis 22 Tage länger lebten (SABIN und WARREN, 1941; BIOCCA und PASQUALIN, 1942; WEINMAN und BERNE, 1944; SUMMERS, 1949; CROSS, 1951; GINGRICH und DARROW, 1951; THALHAMMER und Mitarb., 1951; KNAPP, 1951; EYLES und COLEMAN, 1953 a).

Mit Solu-Supronal, einem Benzolsulfonamid-Derivat, gelang es FRANKE und HORST (1951) jedoch, auch die klinischen Symptome bei einem Fall von akuter Erwachsenentoxoplasmos zu kontrollieren.
Erfolglos blieb die Behandlung mit Malariciden wie Pentaguin, Pamaguin, Chloroquin, Paludrin und Atebrin gegen experimentelle Toxoplasma-Infektion bei Mäusen (VAN THIEL 1949). Mit der Verwendung von Daraprim^{R} (Pyrimethamin) gelang es, nicht nur experimentell infizierte Mäuse länger am Leben zu erhalten, sondern auch die Parasiten bei einem großen Prozentsatz der Mäuse abzutöten. Der Nachweis der Abtötung der Parasiten erfolgte mit Hilfe von Tierpassagen (EYLES und COLEMAN, 1952; SUMMERS, 1953; CHRUSCI und Mitarb., 1962).

Desgleichen war mit den Antibiotika Chloramphenicol oder Aureomycin eine lebensverlängernde Wirkung bei experimentell infizierten Mäusen bis zu 40 Tagen zu erzielen (CROS und JOSEPH, 1949; SUMMERS, 1949; STEEN, 1950).

Bei EYLES und COLEMAN (1954 a) überlebten mit derselben Therapie 50% der infizierten Mäuse, mit Terramycin aber nur 10%.

WESTPHAL (1950) konnte mit der Behandlung mit Aureomycin eine an Toxoplasmose erkrankte Frau klinisch heilen, sodaß nach 3 Wochen keine Serumantikörper mehr nachweisbar waren.

Einen weiteren Erfolg in der Therapie der akuten Toxoplasmose brachte die Anwendung von Spiramycin. Durch die Behandlung von infizierten Versuchstieren über 10 bzw. 20 Tage wurde eine Überlebensquote von bis zu 75% erzielt (GARIN und EYLES, 1958; MAS BAKAL und Mitarb., 1964; BONADUCE, 1960; MILOVANOVIC und SCRETENOVIC, 1965).

EBRINGER und Mitarb. (1965) konnten mit dem Antibiotikum Trypacidin nach einer Behandlung über 6 Tage eine völlige Heilung der infizierten Tiere erreichen. Andere Autoren

bestätigten dieses Ergebnis, bei Verwendung ebenfalls hochvirulenter Stämme (EYLES und COLEMAN, 1954 b; BIMMER und MOHR, 1958; GARIN und EYLES, 1958).

Durch die Erprobung von Kombinationspräparaten stellten viele Autoren eine synergistische Wirkung zwischen Malariciden und Sulfonamiden bzw. Antibiotika fest.

Mit der Kombinationsbehandlung Daraprim und Sulfadiazin konnten bei etwa der Hälfte der infizierten Mäuse die Parasiten abgetötet werden (EYLES und COLEMAN, 1953 b). Dieses wurde durch negative Tierpassage nachgewiesen. Das veranlaßte WETTINGFELD und Mitarb. (1956) bei einer Toxoplasma-Laborinfektion bei Menschen dieselbe Kombination mit Erfolg einzusetzen.

BEVERLEY (1958) berichtete über eine das Zystenwachstum hemmende Wirkung der Kombination Pyramidin und Sulfadimidin bei der Behandlung einer durch Toxoplasmen hervorgerufenen Uveitis beim Menschen.

Auch mit der Kombination Rovamycin/Pyridazin konnten NAKAYAMA und MATSUBAYASHI (1963) Mäuse, die mit Toxoplasmen des RH-Stammes infiziert waren, von Toxoplasmen befreien. Dasselbe Ergebnis erreichten CHRUSCIEL und Mitarb. (1967) mit der Kombination Rovamycin und Durenat^{R} (Sulfamethoxydiazin).

Bei den Versuchen, weitere wirksame Mittel zu finden, durch die sowohl die akute als auch die chronische Toxoplasmose geheilt werden könnte und die weniger oder gar keine Nebenwirkungen hervorriefen, glaubte man zunächst, mit dem neuen Malaria-Mittel SDDS (Sulfamoyl-4,-4'diaminodiphenylsulfon) einen Fortschritt in dieser Richtung erzielt zu haben.

OHSHIMA, TANAKA und INANI (1967) verabreichten mit Futter SDDS in einer täglichen Dosierung von 100 mg bzw. 200 mg/kg über 14 Tage und erzielten eine klinische Heilung von

40 bis 100% bei Toxoplasma gondii-infizierten Mäusen. Ein noch besseres Ergebnis wurde erzielt nach intraperitonealer Applikation über 7 Tage, allerdings nur, wenn die Behandlung spätestens 24 Stunden nach der Infektion begann. Zu einem späteren Zeitpunkt war der Verlauf der Toxoplasmose nicht mehr zu beeinflussen.

Eine Kombination von 100 mg/kg SDDS und 30 mg/kg Daraprim erhielt 90% an akuter Toxoplasmose erkrankter Mäuse länger am Leben (OHSHIMA und Mitarb., 1968).

GILL und PRAKASH (1972) verabreichten 40 Tage lang mit dem Futter die Kombination 130 mg/kg SDDS und 1 mg/kg Daraprim pro Maus und Tag. Die Behandlung begann am 35. Tag nach der Infektion mit dem avirulenten Beverley-Stamm.

10 Tage nach Beendigung der Therapie untersuchten sie mikroskopisch die Gehirne der Mäuse auf Zystenbefall.
Bei 10 von 20 Mäusen konnten sie mikroskopisch keine Zysten und bei den übrigen 10 Tieren eine verringerte Zahl im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollmäusen nachweisen. Allerdings wurden keine Übertragungsversuche durchgeführt.

Bei ähnlichen Versuchen stellten WERNER und CATAR (1974) fest, daß eine Therapie am 5.Tag nach der Infektion mit Zystotoiten eine Zystenbildung fast vollständig verhindert. Wurden chronisch infizierte Mäuse täglich oral 21 Tage lang mit einer Kombinationsdosis von 125 mg/kg SDDS und 1,25 mg/kg Daraprim behandelt, konnten sie 4 Wochen nach Beendigung der Therapie keinen Unterschied der Zystenbildung im Gehirn gegenüber den Kontrollmäusen feststellen.

ELSNER (1968) prüfte 9 Einzelpräparate und 7 Kombinationspräparate aus der Gruppe der Sulfonamide, Malaricide und Benzimidazole auf ihre Wirksamkeit gegenüber Toxoplasmazysten an latent infizierten Mäusen. Die Therapie dauerte 10 bzw. 42 Tage und zeigte keinen Erfolg, da nach der Weiterverimpfung von Gehirnmaterial an andere Mäuse alle

Tiere positiv wurden.

Erst mit der Verwendung von Daraprim^{R} (Pyrimethamin) in Kombination mit anderen Präparaten, hauptsächlich Sulfonamiden, ist der Durchbruch in der Behandlung akuter Toxoplasmose des Menschen trotz einer Reihe von Nebenwirkungen gelungen.

HERMAN und Mitarb. (1970) erzielten mit einer Kombinationsbehandlung von Daraprim und Sulfamethoxypyrazin eine bessere Wirkung bei akuter Toxoplasmose als durch eine Therapie mit dem jeweiligen Einzelpräparat. Mit einer Kombination von 1,0 mg/kg Daraprim und 20 mg/kg Sulfamethoxypyrazin konnten sie über 10 Tage eine völlige klinische Heilung von Mäusen mit experimenteller Toxoplasmose erzielen, was bisher nur mit einer Dosissteigerung auf 125 bis 200 mg/kg von Sulfamethoxypyrazin allein erreicht werden konnte. Auch junge Toxoplasmazysten sollen chemotherapeutisch beeinflußbar sein, solange sich die darin befindlichen Zoite noch in einem lebhaften Stoffwechsel befinden. Bei Anwendung von 1,0 mg Daraprim und 100 mg Durenat bzw. 1,5 mg Daraprim und 16 mg Rovamycin pro Maus und Tag gelang die Eliminierung aller Toxoplasmen, auch der jungen Zystenstadien, wenn die Therapie bis zum 5.Tag nach der Infektion der Mäuse begonnen hatte. Dies wurde sowohl mikroskopisch als auch durch Mäusepassagen nachgewiesen. Erfolglos blieb dagegen die Behandlung zu einem späteren Zeitpunkt p.i. (WERNER und DANNEMANN, 1972).

Die bei Applikation von Daraprim auftretenden Nebenwirkungen versuchte man durch Verwendung von Trimethoprim, einem Pyrimidin-Derivat, zu reduzieren, da es, als Malaricid bei Menschen angewandt, nur geringe Toxizität besitzt.

Mit Trimethoprim allein konnten SANDER und MIDTVEDT (1970) keinen Therapie-Erfolg erzielen, mit einer Kombination von 2,0 mg Trimethoprim und 1,0 mg Sulfamethoxazol im Futter pro Maus pro Tag über 20 Tage aber gelang es ihnen, 32 von 50 mit pathogenen Toxoplasmen (RH-Stamm) infizierte

Mäuse am Leben zu erhalten. Die Behandlung setzte gleichzeitig mit Beginn der Infektion von 3500 Zystozoiten i.p. ein. Allerdings blieben 24 der überlebenden Tiere Parasitenträger.

In weiteren Versuchen an Mäusen wurde auch die perorale Applikation von Trimethoprim und Sulfamethoxazol in einer Dosierung von 40 mg/kg Trimethoprim und 200 mg/kg Sulfamethoxazol über das Futter mit Erfolg angewendet (SZAFLARSKI, SOKOLA und HERMAN, 1974).

Ähnlich gute Erfolge zeigte die Kombination 80 mg/kg Trimethoprim und 400 mg/kg Sulfamethoxazol nach 10-tägiger Verabreichung bei Patienten mit akuten Toxoplasmose-Erscheinungen (LAFRENZ und Mitarb., 1973).

Selbst bei einer Infektionsdosis von 10^4 Trophozoiten des RH-Stammes konnte das Absterben von Mäusen verhindert werden, allerdings nur bei Therapiebeginn am ersten Tag nach der Infektion (SEAH, 1975).

Da die Wirkung der Sulfonamide gegen Toxoplasmen seit langem bekannt ist, wurden sie bisher einzeln oder in Kombination eingesetzt (ELSNER, 1968) bzw. neuere weiterhin überprüft.

BRUS, CHRUSCIEL, STEFFEN und SZAFLARSKI (1971) ermittelten mit Sulfamethoxypyrazin (Longum)^R in einer Dosis von 125-150 mg/kg über 10 Tage mit dem Futter verabreicht eine völlige Heilung bei Mäusen, die mit 4000 Throphozoiten des RH-Stammes infiziert waren.

Die besten Erfolge erzielten sie, wenn sie mit der Behandlung vor oder gleichzeitig mit der Infektion begannen. Nur die Mäuse wurden als geheilt angesehen, die 14 Tage nach Beendigung der Therapie noch lebten und nach mindestens 2 Passagen auf SPF-Tiere im Sabin-Feldmann-Test negativ blieben.

Bei der Kombination von Daraprim und Longum konnte bei

Reduzierung von Sulfamethoxypyrazin auf 25-50 mg/kg eine Heilung aller Versuchstiere erzielt werden.

Bei gleicher Dosierung von Sulfamethoxypyrazin in Verbindung mit 800 mg/kg Rovamycin war trotz 15-tägiger Applikation nur eine geringe Wirkung zu verzeichnen (WERNER, DANNEMANN und EGGER, 1972).

WERNER und EGGER (1974) untersuchten die therapeutische Effizienz von Sulfamethoxypyrazin und Daraprim an chronisch mit Toxoplasmen infizierten Vielzitzenratten (Mastomys natalensis), die als gute Zystenbilder bekannt sind.

Bei einer Verabreichung von 500 mg/kg Sulfamethoxypyrazin und 25 mg/kg Daraprim über einen Monat konnte keine Reduzierung der Anzahl der größeren Zysten (ab 30 µm) aufgezeigt werden, jedoch sollen Zysten zwischen 10 und 30 µm aufgebrochen und zerstört sein, was allerdings lediglich im histologischen Schnitt nachgewiesen wurde.

Alle bisher zum Einsatz gekommenen und auch gut verträglichen Sulfonamide und Malaricide zeigen bis auf beide oben angeführten Ausnahmen nur eine Wirkung auf Throphozoite.

Wenn allerdings die Enzystation der Toxoplasmen im Wirtsorganismus erfolgt ist, erweisen sich Sulfonamide und Malaricide als wirkungslos.

2.2 Mebendazole

Das Benzimidazolderivat Mebendazole erregte in letzter Zeit Aufsehen, da es vor allem auch gegen enzystierte metazoäre Parasiten wirkt.

Zunächst wurde Mebendazole wegen seiner guten anthelmin-

tischen Wirkung gegen parasitische Rundwürmer von Mensch und Tier bekannt (CHAIA und DA CUNHA, 1971; VANPARIJS und THIENPONT, 1973).

Van den BOSSCHE (1972) untersuchte die nematodicide Wirkung an Ascaris suum und Syngamus trachea in vitro und in vivo. Er stellte fest, daß Mebendazole die Glukose-Aufnahme bei den Parasiten verhinderte, was zu einer Mobilisierung der endogenen Glykogen-Reserve aus dem Parasitmuskelgewebe führt. Die Beweglichkeit der Parasiten wird reduziert, so daß sie von der Darmperistaltik ausgestoßen werden können.

Keine Veränderungen der Glukose-Konzentration im Blutserum konnte dagegen bei Hunden oder Ratten nach Langzeitverfütterung von 10-100 mg/kg Mebendazole für die Dauer von 13 Wochen festgestellt werden (BOSSCHE und DE NOLLIN, 1973).

Daß auch bei eingekapselten Helminthen die Glykogenaufnahme oder der Glukosetransport gestört ist, konnten de NOLLIN und van den BOSSCHE (1973) bei 12 Wochen alten Muskellarven von Trichinella spiralis bestätigen. Nach Applikation von 80 mg/kg Mebendazole über 9 Tage, was einer Futterbeimischung von 100 ppm Wirksubstanz entspricht, waren alle Glykogen-Reserven im Muskelgewebe der eingekapselten Larven verloren (DE NOLLIN und van den BOSSCHE, 1973).

Eine Beimischung von 500 ppm im Futter über 14 Tage bewirkte ab dem 9.Tag nach Applikation bereits eine Vakuolenbildung in Trichinella-Larven in der Muskulatur von Ratten. Nach 14 Tagen waren erste Degenerationserscheinungen an den Parasiten festzustellen, und nach 50 Tagen ließen sich keine Larven mehr nachweisen (DE NOLLIN und Mitarb., 1974).

Ähnlich gute Ergebnisse erzielten ZANDER und HÖRCHNER (1976) bei einer 8 Wochen alten Trichinellainfektion an Meerschweinchen. Nach einer Dosis von 40 mg/kg über 14

Tage waren bereits 6 Wochen nach Ende der Therapie keine Muskellarven mehr nachweisbar. Nicht nur Nematoden, sondern auch enzystierte Cestodenlarven scheinen durch Mebendazole wirkungsvoll beeinflußt zu werden.

THIENPONT und Mitarb. (1974) beobachteten bei Mäusen, die mit Taenia taeniaeformis-Eiern infiziert waren, eine prophylaktische und therapeutische Wirkung von Mebendazole gegen Zystenbildung von Cysticercus fasciolaris. Bei 53 von 100 Mäusen, denen 21 Tage lang 125 ppm Mebendazole im Futter verabreicht worden war, wurde die Zystenbildung beeinträchtigt, während durch eine Dosis von 250 ppm oder mehr die Zystenbildung völlig unterdrückt wurde. Bei einer über 100 Tage infizierten Maus waren nach Verfütterung eines Gemisches mit 250 ppm Mebendazole über 3 Wochen keine lebenden Zysten mehr gefunden worden.

Bei Schweinen mit 8 Wochen alten Cysticercus tenuicollis-Infektionen wirkten 25 mg/kg Mebendazole über 5 Tage und 5 mg/kg über 14 Tage auf fast sämtliche Finnen abtötend. Gegen Cysticercus pisiformis-Zysten beim Kaninchen konnte 8 Wochen p.i. mit den gleichen Dosierungen ebenfalls ein guter Erfolg erreicht werden (LANGNES, 1976).

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Material und Methode

Als Versuchstiere dienten 6 Wochen alte, 20 g schwere, toxoplasmafreie, weibliche NMRI-Mäuse aus der Zucht des Institutes.

In 4- bis 6-wöchigen Abständen wurden durch Erreger- und Antikörpernachweis Kontrolluntersuchungen auf Toxoplasmafreiheit durchgeführt, so daß eine latente Toxoplasmose bei den Versuchstieren ausgeschlossen werden konnte. Die Mäuse sind während des Versuches in Gruppen zu je 10 Tieren in Makrolonkäfigen Typ II gehalten worden und bekamen Standardfutter Altromin^{R} sowie Wasser ad libitum. Die Haltung erfolgte in vollklimatisiertem Raum mit 24^{o}C Temperatur und 40 bis 50% relativer Luftfeuchtigkeit.

Als Infektionsmaterial benutzte ich einen für Mäuse avirulenten Toxoplasmastamm, der aus Organmaterial einer Katze isoliert und mit dem bereits über 58 Passagen an Mäusen durchgeführt worden waren. Zur Infektion wurde toxoplasmazystenhaltige Hirnsuspension von Mäusen verwendet, die mindestens 4 Wochen infiziert waren. Hierfür wurde Zysten enthaltendes Hirnmaterial in einem Schüttelkolben mit ca. 2 ml physiologischer Kochsalzlösung je Gehirn überdeckt und mit Glasperlen solange geschüttelt, bis das Homogenat möglichst fein zerkleinert war. Anschließend wurde die Suspension durch 2 Lagen Gaze filtriert und jeweils 2 ml des so gewonnenen Filtrats 0,3 ml einer Antibiotikalösung (15000 IE-Penicillin/19,5 mg Streptomycin + 4,0 ml physiologische Kochsalzlösung) beigegeben. Zur Infektion wurde allen Mäusen je 0,3 ml der jeweils frisch hergestellten Gehirnsuspension intraperitoneal verabreicht. Da die Gehirne nicht einheitlich befallen waren und vor allem die Zysten unterschiedlich groß waren, konnte eine gleiche

Anzahl von Zysten pro ml der zystenhaltigen Suspension nur innerhalb der einzelnen Versuchsreihen erreicht werden.

Zum Nachweis der Infektion am lebenden Tier wurde vier Wochen p.i. den Mäusen aus der Schwanzvene Blut entnommen und das Serum im Serofarbtest nach Sabin Feldman (SFT) geprüft.
Um die Blutgewinnung zu erleichtern, setzte ich die Mäuse in eine auf 52°C temperierte Wärmekammer. Sobald der Nasenrücken der Mäuse feucht wurde, entnahm ich durch Abschneiden der hyperämisierten Schwanzspitze ca. 0,5 ml Blut in Sabin-Röhrchen. Das Serum trennte ich durch 10-minütiges Zentrifugieren bei 3000 U/Min. und inaktivierte es im Wasserbad von 56°C 30 Minuten.

Der SFT wurde in Verdünnungsstufen bis 1:1000 nicht nach der standardisierten Methode (Bundesgesundheitsblatt, 1966), sondern nach der am Institut eingeführten modifizierten Methode (ROMMEL und BREUNING, 1967) durchgeführt.
Hierfür verwendete ich junge ca. 20 g schwere Mäuse des Stammes NMRI. Als Antigenmaterial benutzte ich Toxoplasmen aus dem Bauchhöhlenexsudat von Mäusen 2 Tage nach Infektion mit frischen Toxoplasmen des Stammes BK.

Zum Nachweis von Toxoplasmen am toten Tier wurden Gehirnquetschpräparate mikroskopisch auf Zysten untersucht. Gleichzeitig wurden Organsuspensionen (hauptsächlich Gehirnmaterial) auf jeweils 2 toxoplasmenfreie Mäuse weiterverimpft, bei denen 4 Wochen später das Angehen der Infektion durch den Serumtiteranstieg im SFT kontrolliert wurde.

Zur Therapie der Toxoplasmainfektion bei Mäusen wurden folgende Medikamente verwendet:

Mebendazole = (Telmin^{R}) ist ein Methyl-5-Benzoylbenzimidazol-2-Carbamat der Fa.Janssen Pharmaceutica, Belg. und

lag als ein gelblich-weißes, geschmackloses Pulver (10% Wirkstoffkonzentration) vor. Das Präparat wurde in 5%igem Gummi arabicum suspendiert und die Wirkstoffkonzentration so eingestellt, daß die Applikationsdosis für eine Maus jeweils etwa 0,5 ml betrug.

Daraprim^{R} = (Pyrimethamin) ist ein 2,4-Diamino-5-(4-Chlorophenyl)-6-aethyl-pyrimidin der Burroughs Wellcome Co. und stand in Form weißer Tabletten mit 25 mg Wirkstoff zur Verfügung. Aus den im Mörser gemahlenen Tabletten wurde mit Gummi arabicum eine Suspensionslösung hergestellt, wie bei Mebendazole beschrieben.

Resochin^{R} = (Chloroquindiphosphat) ist ein 7-Chlor-4-(4'-diäthylamino-1'-methyl-butylamino)Chinolindiphosphat der Fa.Bayer Leverkusen und lag in Tablettenform zu je 250 mg Wirkstoff vor. Auch hier wurde die Wirkstoffkonzentration in Wasser so eingestellt, daß eine Mäusedosis 0,5 ml Lösung betrug.

Durenat^{R} = (Sulfamethoxydiazin) ist ein 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin) der Schering AG., Berlin und Bayer Leverkusen und lag als weiße Tabletten zu je 250 mg Wirkstoff vor. Die Mäusedosis von 0,5 ml wurde mit Gummi arabicum-Lösung als Suspensionsmittel hergestellt.

Ich verabreichte die Medikamente oder Kombinationspräparate einmal pro Tag oral mittels einer bis in den Magen eingeführten Knopfkanüle.

In der ersten Versuchsreihe wurden insgesamt 70 Mäuse mit toxoplasmazystenhaltiger Hirnsuspension infiziert.
4 Wochen p.i. wurden die Tiere in 3 Gruppen à 20 Tiere und 1 Gruppe à 10 Tiere aufgeteilt. Die verwendeten Tiere wurden mit dem SFT serologisch auf Toxoplasma-Antikörper getestet.

Neben diesen Versuchstieren wurden je 10 Kontrollmäuse in

allen Versuchsreihen gehalten, die nur infiziert, aber nicht behandelt wurden sowie 10 Kontrolltiere, die nicht infiziert und nicht behandelt wurden.
Ferner wurde eine Gruppe von 10 Kontrolltieren gehalten, die nicht infiziert aber behandelt wurden, um die Verträglichkeit des Medikamentes zu prüfen.

Die Therapie mit Mebendazole erfolgte am 50. Tag p.i. über 14 Tage mit einer täglichen Dosis von 50, 125 und 250 mg/kg bei je 20 infizierten Tieren, sowie mit 250 mg/kg bei 10 nicht infizierten Mäusen.
Am 10. Tag nach Beendigung der Behandlung wurden alle noch lebenden Tiere dieser Versuchsreihe getötet, die Gehirne mikroskopisch sowie durch Weiterverimpfen an je 2 Mäuse pro Hirn auf das Vorhandensein von Toxoplasmazysten untersucht und 4 Wochen nach Überimpfen im SFT serologisch kontrolliert.

In der zweiten Versuchsreihe wurden insgesamt 70 Mäuse infiziert und 4 Wochen p.i., wie in dem ersten Versuch beschrieben, eingeteilt und das Serum im SFT untersucht. Die Behandlung erfolgte mit Dosierungen von 25, 50 bzw. 125 mg/kg Mebendazole über 4 Wochen.
Am 14. Tag nach Beendigung der Therapie wurde die Hälfte der überlebenden Versuchstiere, nach weiteren 2 Wochen auch die übrigen noch lebenden Mäuse, getötet und wie beschrieben untersucht.

Bei der dritten Versuchsreihe wurden 40 der 60 infizierten Mäuse über 14 Tage mit einer Dosis von 250 mg/kg Mebendazole behandelt. Vom 7.Behandlungstag bis Therapieende wurden täglich je 2 Mäuse getötet und Organmaterial weiterverimpft. Die getöteten Mäuse wurden außerdem intraperitoneal mit 2 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült und 0,5 ml des gewonnenen Bauchhöhlenexsudates ebenfalls an je 2 gesunde Mäuse verimpft.
Am 16.Tag nach Therapiebeginn wurden alle überlebenden Mäuse getötet und Gehirn, Herz und Bauchhölenexsudat auf

toxoplasmafreie Mäuse weiterverimpft.
Vier Wochen später erfolgte sowohl die native Kontrolle auf Zysten als auch der serologische Nachweis.

In der vierten Versuchsreihe wurden insgesamt 120 Mäuse infiziert und vier Wochen p.i. serologisch kontrolliert und in Gruppen aufgeteilt. Bei je einer Gruppe von 10 Mäusen erfolgte die Therapie über 15 Tage mit 30 mg/kg Daraprim bzw. 300 mg/kg Durenat und 10 mg/kg Resochin. Drei weitere Gruppen zu je 20 Mäusen erhielten vier Wochen lang täglich alternierend 50 mg/kg Mebendazole und 35 mg/kg Daraprim bzw. 50 mg/kg Mebendazole und 350 mg/kg Durenat bzw. 50 mg/kg Mebendazole und 15 mg/kg Resochin. Der Behandlungserfolg wurde wie in den vorhergehenden Versuchsreihen nativ in Gehirnquetschpräparaten und an Passagemäusen untersucht.

3.2 Ergebnisse

In mehreren Versuchsreihen wurde die Wirkung von Mebendazole alleine sowie in Kombination mit jeweils Daraprim, Durenat und Resochin gegen 50 Tage alte Toxoplasmainfektionen bei Mäusen überprüft.

3.2.1. Therapie mit Mebendazole

In der ersten Versuchsreihe wurde Mebendazole allein in einer Dosis von 50, 125 und 250 mg/kg an 14 aufeinander folgenden Tagen verabreicht. Von den beiden höher dosierten Gruppen verendeten 10 bzw. 14 der jeweils 20 infizierten Tiere während und innerhalb von 10 Tagen nach der

Therapie. Auffällig war, daß ein Teil der Tiere einen aufgetriebenen Bauch und vermehrt Exsudat in der Bauchhöhle aufwies. Von 10 nicht infizierten Mäusen ist nur in der 250 mg/kg-Gruppe 1 Tier vorzeitig verendet.
Die 10 Tage nach Therapieende untersuchten Mäuse zeigten bei der Sektion meistens bereits im Nativ-Präparat Toxoplasmazysten im Gehirn. Alle Passagemäuse - aber auch die, denen mikroskopisch negatives Gehirnmaterial verimpft worden war - erwiesen sich 4 Wochen später als serologisch positiv, d.h. sie hatten alle einen SFT-Titer von mindestens 1:256. Im Einzelnen sind die Ergebnisse in Tab. 1 aufgeführt.

In der zweiten Versuchsreihe wurde Mebendazole an je 20 Mäuse in der Dosierung von 25, 50 und 125 mg/kg über 4 Wochen verabreicht. Auch hier starben vor allem aus der 125 mg/kg-Gruppe bis zu 14 Mäuse während der ersten 10 Tage der Therapie. Die Befunde der Nativ-Untersuchungen bei der Sektion 14 bzw. 28 Tage nach Therapieende sowie die serologischen Ergebnisse der Passagemäuse 4 Wochen nach Anlegen der Subkultur sind im Einzelnen in Tab. 2 aufgeführt.

In der dritten Versuchsreihe wurde 250 mg/kg Mebendazole über 14 Tage an 40 Mäuse verabreicht. Durch Überimpfen von Bauchhöhlenexsudat, Herz und Gehirn der zwischen dem 7. und 16.Tag nach Therapiebeginn getöteten Mäuse sollte die Wirkung des Medikaments in Abhängigkeit vom erhöhten Blutspiegel gegenüber dem Liquorspiegel sowie das gehäufte Auftreten von Ascites bei infizierten, aber therapierten Tieren geprüft werden.
Nach der Verimpfung von Gehirnmaterial an 27 Mäuse wurden 4 Wochen später bei 23 Passagemäusen mikroskopisch Zysten im Gehirn nachgewiesen. Jedoch hatten alle Tiere bei der serologischen Untersuchung einen SFT-Titer von mehr als 1:256.
Bei der Gruppe von Passagemäusen, an die Herz überimpft

Gruppe Nr.	Anzahl der Mäuse	Infekt. mit Toxopl.	Dosis in mg/kg	verendete Mäuse		Zysten im Gehirn bei Sektion 10 Tage nach Therapieende		Anzahl der Sub-kultur	SFT - Titer bei Passagemäusen	
				während der Therapie	innerhb. 10 Tagen nach der Therapie	pos.	neg.		pos.	neg.
1	20	+	50	0	0	20	0	20	20	0
2	20	+	125	2	8	7	3	10	10	0
3	20	+	250	5	9	5	1	6	6	0
4	10	+	-	0	0	10	0	10	10	0
5	10	-	250	1	0	-	-	-	-	-
6	10	-	-	0	0	0	10	10	0	10

Tabelle 1: Wirkung von Mebendazole in verschiedenen Dosierungen an 14 aufeinander folgenden Tagen gegen 50 Tage alte Toxoplasmazysten bei Mäusen

Gruppe Nr.	Anzahl der Mäuse	Infekt. mit Toxopl.	Dosis in mg/kg	verendete Mäuse während der Therapie	Zysten im Gehirn bei der Sektion		Anzahl Subkulturen nach Therapieende		SFT - Titer bei Passagemäusen	
					pos.	neg.	14.Tag	28.Tag	pos.	neg.
7a	10	+	25	0	10	0	10	-	10	0
7b	10	+	25	0	10	0	-	10	10	0
8a	10	+	50	0	10	0	10	-	10	0
8b	10	+	50	4	4	2	-	6	6	0
9a	10	+	125	4	6	0	6	-	6	0
9b	10	+	125	10	-	-	-	-	-	-
10a	5	+	-	-	5	0	5	-	5	0
10b	5	+	-	-	5	0	-	5	5	0
11a	5	-	-	-	0	5	5	-	0	5
11b	5	-	-	-	0	5	-	5	0	5

Tabelle 2: Untersuchung der Wirksamkeit von Mebendazole in verschiedener Dosis über 4 Wochen gegen Toxoplasmazysten bei Mäusen am 14. und 28. Tag nach Therapieende

worden war, wurdenim Gehirn bei nur 10 Mäusen Zysten gefunden; 17 Tiere waren dagegen mikroskopisch zystenfrei. Im SFT wurden jedoch wiederum bei 20 Mäusen Toxoplasma-Antikörper festgestellt.
Im Gehirn der mit Exsudat überimpften Mäuse wurden Zysten mikroskopisch nur bei 3 Tieren nachgewiesen, 24 dagegen waren negativ. Jedoch erwiesen sich im SFT 5 Tiere als Parasitenträger. Die Ergebnisse sind in Tab. 3 zusammengefaßt.

Das Allgemeinbefinden der behandelten Mäuse war bereits ab dem 7.Tag nach Therapiebeginn beeinträchtigt. Viele Tiere zeigten struppiges Fell, fraßen wenig und saßen eng zusammengekauert mit gekrümmtem Rücken. Nach etwa weiteren 7 Tagen ließen die Symptome nach. Die Tiere fraßen wieder gut und ihr Fell wurde glatt. Bei anderen Mäusen dagegen war der aufgetriebene Bauch durch Ansammlung von Flüssigkeit in der Bauchhöhle auffällig. Eine mikroskopische Untersuchung der Mäuse im Nativpräparat ergab allerdings keinen Nachweis von Toxoplasmen.

3.2.2. Therapie mit Mebendazole in Kombination mit Daraprim, Durenat und Resochin

In einer weiteren Versuchsreihe wurden 30 mg/kg Daraprim bzw. 300 mg/kg Durenat bzw. 10 mg/kg Resochin über 15 Tage an je 10 Mäuse verabreicht. Nur in der Durenat-Gruppe ist ein Tier während der Behandlung verendet. Außer bei zwei Mäusen der Daraprim-Gruppe und einer Maus bei der Resochin-Gruppe wurden in allen Gehirnen der getöteten Tiere 6 Tage nach Therapieende im Nativpräparat Zysten gefunden.
Alle Passagemäuse erwiesen sich 4 Wochen nach der Überimpfung als serologisch positiv. Die Ergebnisse sind im

Gruppe Nr.	Anzahl der Mäuse	Infekt. mit Toxopl.	Dosis in mg/kg	verendete Mäuse während der Therapie	Anzahl getöteter Tiere in Tagen nach Therapiebeginn									verimpfte Organe	Befund bei Mäusen 4 Wochen nach Passage			
					7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	16		Zysten im Gehirn pos.	neg.	SFT - Titer pos.	neg.
12	40	+	250	13	2	2	2	2	4	2	3	3	8	Gehirn	23	4	27	0
														Herz	10	17	20	7
														Exsudat	3	24	5	22
13	20	+	-	-	2	2	2	2	2	2	2	2	4	Gehirn	20	0	20	0
														Herz	20	0	20	0
														Exsudat	0	20	0	20
14	10	-	-	-	1	1	1	1	1	1	1	1	2	Gehirn	0	10	0	10
														Herz	0	10	0	10
														Exsudat	0	10	0	10
15	10	-	250	1	-	-	-	-	-	-	-	-	9	-	-	-	-	-

Tabelle 3: Wirkung von Mebendazole (250 mg/kg) über 14 Tage geegen Toxoplasmazysten bei Mäusen 4 Wochen nach der Passage von Gehirn, Herz und Exsudat auf Subkultur.

Einzelnen in Tab. 4 aufgeführt.

Bei der Kombination von Mebendazole (50 mg/kg) mit Daraprim (35 mg/kg), das täglich alternierend über 4 Wochen gegeben wurde, waren bei der Sektion 2 bzw. 4 Wochen nach der Therapie in 5 von 20 Mäusen im Nativpräparat im Gehirn keine Zysten zu finden. 4 Wochen später waren alle Passagemäuse mit nur einer Ausnahme serologisch positiv.

Nach der Kombinationstherapie mit Mebendazole (50 mg/kg) und Durenat (350 mg/kg) wurden bei der Sektion in 4 von 20 Mäusegehirnen im Nativpräparat keine Zysten gefunden. 4 Wochen später erwiesen sich aber alle Passagemäuse als serologisch positiv.

Nach der Kombinationstherapie mit Mebendazole (50 mg/kg) und Resochin (15 mg/kg) wurden bei der Sektion in allen Mäusen im Nativpräparat im Gehirn Zysten gefunden. Die Passagemäuse waren 4 Wochen später ebenfalls alle serologisch positiv (Tab. 4).

Gruppe Nr.	Anzahl der Mäuse	Infekt. mit Toxopl.	Therapie			verendete Mäuse während Therapie	Anzahl Mäuse mit Zysten bei Sektion		Anzahl der Subkultur nach der Therapie			SFT - Titer in Subkulturen nach 4 Wochen	
			Medikamente	Dosis in mg/kg	Dauer in Tage		pos.	neg.	6.Tag	14.Tag	28.Tag	pos.	neg.
16	10	+	Daraprim	30	15	0	8	2	10	-	-	10	0
17	10	+	Durenat	300	15	1	9	0	9	-	-	9	0
18	10	+	Resochin	10	15	0	9	1	10	-	-	10	0
19a	10	+			28	1	6	3	-	9	-	9	0
19b	10	+	Meb./Dara.	50/35	28	0	8	2	-	-	10	9	1
20a	10	+			28	0	7	3	-	10	-	10	0
20b	10	+	Meb./Dure.	50/350	28	1	8	1	-	-	9	9	0
21a	10	+			28	0	10	0	-	10	-	10	0
21b	10	+	Meb./Reso.	50/15	28	0	10	0	-	-	10	10	0
22a	10	+	-	-	-	-	10	0	10	-	-	10	0
22b	10	+	-	-	-	-	10	0	-	10	-	10	0
22c	10	+	-	-	-	-	10	0	-	-	10	10	0
23a	5	-	-	-	-	-	0	5	5	-	-	0	5
23b	5	-	-	-	-	-	0	5	-	5	-	0	5
23c	5	-	-	-	-	-	0	5	-	-	5	0	5

Tabelle 4: Wirkung von Daraprim, Durenat und Resochin einzeln und in Kombination mit Mebendazole über 2 bzw. 4 Wochen gegen Toxoplasmazysten bei Mäusen.
Meb.=Mebendazole, Dara.=Daraprim, Dure.=Durenat, Reso.=Resochin

4. Besprechung der Ergebnisse

Über die Wirksamkeit von Mebendazole gegen enzystierte metazoäre Parasitenstadien liegen verschiedene Angaben vor.
So gelang es de NOLLIN und van den BOSSCHE (1973) in Ratten sowie ZANDER und HÖRCHNER (1976) in Meerschweinchen, bereits enzystierte Trichinella-Larven durch Verabreichung von Mebendazole sicher zu vernichten. Ebenso erfolgreich verliefen Therapieversuche gegen Zysten von Cysticercus fasciolaris bei der Maus (THIENPONT und Mitarb., 1974) und Cysticercus hydatigenus und Cysticercus pisiformis beim Schwein und Kaninchen (LANGNES, 1976).

Über die Wirksamkeit von Medendazole gegen protozoäre Zystenstadien in Organen ist bisher nichts bekannt. Wie die Ergebnisse meiner Versuche zeigen, gelang es mir nicht, die Toxoplasmen in latent mit Toxoplasma gondii infizierten Mäusen durch Applikation von Mebendazole alleine abzutöten. Auch erheblich höhere Dosierungen, als sie gegen Finnen und Trichinellen nötig waren, brachten keinen befriedigenden Erfolg. So erwiesen sich alle latent mit Toxoplasmen infizierten Mäuse der verschiedenen Versuchsreihen auch nach der Behandlung mit 25 bis 125 mg/kg Mebendazole über 4 Wochen sowie 250 mg/kg über 2 Wochen noch als infiziert. Der direkte Zystennachweis im Gehirn gelang nur bei 35%. Doch ließen sich nach Überimpfung von Hirnsuspensionen aller mit Mebendazole behandelter, auch der hoch dosierten (250 mg/kg) Tiere Serumantikörper bei 100% sowie Zysten im Gehirn bei ca. 90% der Passagemäuse nachweisen. Dagegen wurden bei nur 75% der Passagemäuse, die mit Suspension von Herzmuskulatur der gleichen Tiere beimpft worden waren, Serumantikörper festgestellt. Die Überimpfung sowohl von Hirn- als auch von Herzmaterial sämtlicher infizierter, nicht behandelter Kontrolltiere

hingegen führte in allen Fällen zur Infektion der Passagemäuse. Offenbar konnten also bei einem relativ geringen Prozentsatz (ca. 25%) der latent infizierten Mäuse durch die Verabreichung hoher Dosen Mebendazole die Toxoplasmen im gut durchbluteten Herzmuskel abgetötet werden. Im Gehirn der gleichen Mäuse gelang dies jedoch nicht. Vermutlich hat das Medikament aufgrund ungenügender Durchdringung der Blut-Liquor-Schranke im Gehirn der Mäuse keine ausreichend wirksame Konzentration erreicht.

Die unterschiedlichen Ergebnisse der serologischen und der mikroskopischen Untersuchung verdeutlichen lediglich die größere Sensitivität der serologischen Nachweismethode gegenüber des direkten Parasitennachweises.

Auffällig war das gehäufte Auftreten von Symptomen einer akuten Toxoplasmose wie: verminderte Freßlust, gekrümmter Rücken, struppiges Fell sowie insbesondere Aszites bei infizierten Mäusen der mit 250 mg/kg Mebendazole behandelten Versuchsgruppe. Da bei keinem der entsprechend hoch therapierten aber nicht infizierten Kontrolltiere derartige Symptome beobachtet wurden, ist das Auftreten der Krankheitserscheinungen mit Sicherheit nicht auf eine Überdosierung oder Unverträglichkeit des Medikamentes zurückzuführen. Es ist vielmehr zu vermuten, daß es bei einigen latent Toxoplasma-infizierten Mäusen durch die Verabreichung hoher Gaben Mebendazole zwar zu einer Zerstörung von Zysten, nicht aber zur völligen Vernichtung der Toxoplasmen kommt, was zu einer Reaktivierung der Erkrankung führen kann. Dieser, sich auf die klinischen Symptome gründende Verdacht, wird durch die zum Teil positiv verlaufenen Überimpfungsversuche bestärkt. So konnten indirekt durch Bestimmung von Toxoplasma-Antikörpern im Serum von Passagemäusen bei 5 von 27 mit 250 mg/kg Mebendazole behandelten Versuchstieren freie Toxoplasmen in der Bauchhöhlenspülflüssigkeit nachgewiesen werden. Es ist unwahrscheinlich, daß diese positiven Befunde auf ein zufälliges Anstecken von Zysten bei der Gewinnung

des Bauchhöhlenexsudates zurückzuführen sind, da die Überimpfung der Spülflüssigkeit der nicht behandelten infizierten Kontrolltiere stets negativ verlief.

Auch die Kombinationen von Mebendazole mit Präparaten, deren Wirksamkeit gegen die akute Toxoplasmose bekannt ist, zeigten in meinen Versuchen gegen latente Infektion keinen Therapieerfolg.

Im Gegensatz dazu berichten GILL und PRAKASCH (1972) von einer erfolgreichen Behandlung der chronischen Toxoplasmose mit der Kombination von SDDS und Daraprim. Die Ergebnisse dieser Untersucher stützen sich aber nur auf den bekanntermaßen ungenauen direkten Zystennachweis im Gehirn der Versuchstiere.
Auch WERNER und CATAR (1974) sowie WERNER und EGGER (1974) glaubten junge Zysten im Gehirn der Mäuse mit einem Durchmesser bis zu 20 u durch eine Chemotherapie abgetötet zu haben. Ältere Zysten zu eliminieren gelang den Autoren jedoch nicht. Allerdings erwiesen sich bei Tierpassagen die Gehirne aller Versuchsmäuse, in denen die Zysten abgetötet schienen, noch als infiziert.

Abschließend möchte ich meine Ergebnisse wie folgt interpretieren:

1. Mebendazole allein zeigt bei niedrigen Dosierungen (25 bis 125 mg/kg) bei Mäusen keinen Therapieerfolg gegen die Zystenstadien von Toxoplasma gondii.

2. Mebendazole in hohen Dosierungen (250 mg/kg) scheint bei Mäusen eine Reaktivierung der chronischen Toxoplasmose zu verursachen. Die Gefahr einer möglichen Reaktivierung auch beim Menschen sollte deshalb bei der Applikation hoher Dosen Mebendazole aus anderen Indikationen, insbesondere während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

3. Kombinationen von Mebendazole mit Sulfonamiden und

Malariciden zeigten keinen Therapieerfolg gegen die Zystenstadien von Toxoplasma gondii.

Gegen die chronische Toxoplasmose scheint somit Mebendazole allein oder in Kombination mit Sulfonamiden und Malariciden nicht geeignet zu sein.

5. Zusammenfassung

In 4 Versuchsreihen wurde die Wirkung von Mebendazole in verschiedenen Dosierungen einzeln und in Kombination mit Daraprim, Durenat und Resochin auf chronische Toxoplasmose bei Mäusen untersucht.

Als Versuchstiere wurden 6 Wochen alte, 20 g schwere toxoplasmafreie weibliche NMRI-Mäuse benutzt, die mit 0,3 ml toxoplasmazystenhaltiger Hirnsuspension (Stamm Katze) infiziert worden waren. Insgesamt wurden 250 Mäuse jeweils 7 Wochen p.i. behandelt und davon 326 Subkulturen angelegt.

Für die Therapie wurde Mebendazole in einer Dosis von 50 mg/kg, 125 mg/kg und 250 mg/kg über 14 Tage bzw. 25 mg/kg, 40 mg/kg und 125 mg/kg über 28 Tage peroral verwendet.
Daraprim, Durenat und Resochin wurden jeweils in Dosen von 35 mg/kg, 350 mg/kg bzw. 15 mg/kg täglich alternierend mit Mebendazole (50 mg/kg) über 4 Wochen gegeben.

Bei allen mit Mebendazole behandelten Mäusen - bei denen nur zum Teil nativ im Gehirn Toxoplasmazysten festgestellt wurden - wurde Gehirnmaterial 10, 14 oder 28 Tage nach Therapieende überimpft. 4 Wochen danach zeigten alle als Subkultur verwendeten Mäuse einen SFT-Titer von mehr als 1:256.
Die Subkulturen der kombiniert mit Malariciden oder Sulfonamiden und Mebendazole behandelten Mäuse waren in SFT ebenfalls positiv.

Summary

The therapeutic efficacy of mebendazole against chronic toxoplasmosis in mice was tested in 4 series of experiments. These were carried out with mebendazole in various doses and in combination with daraprim, durenat and resochin.

6 weeks old female NMRI mice, weighing 20 gram and free from toxoplasma were used as experimental animals. They had been infected with 0.3 ml of a suspension containing toxoplasmacysts of mouse-brain. Altogether 250 mice were treated 7 weeks p.i. and 326 subinoculations were made.

For the treatment mebendazole was applied orally in doses of 50 mg/kg, 125 mg/kg and 250 mg/kg over 14 days, respectively 25 mg/kg, 50 mg/kg and 125 mg/kg over 28 days.

In some of the mice treated with mebendazole alone toxoplasmacysts were found microscopically in the brain. The braintissues of all mice were subinoculated on the 10th, 14th or 28th day respectively after the completion of treatment. 4 weeks later all the inoculated mice had in the dye-test a titer of over 1:256.
The mouse-inoculation-test of the mice treated with the combination of mebendazole with daraprim, durenat and resochin respectively proved also positive in the dye-test.

6. Literaturverzeichnis

1. Beverley, J.K.A.: A rational approach to the treatment of toxoplasmic uveitis.
Trans. ophthal. Soc. U.K. 78, 109-121, 1958

2. Bimmer, E., W.Mohr: Therapieversuche bei experimenteller Mäuse-Toxoplasmose.
Z. Tropenmed. Parasit. 9, 225-234, 1958

3. Biocca,E., R.Pasqualin: A acáo terapeutica de alguns compostos sulfanil-amidicos na iffeccáo experimental por Toxoplasma.
Archos Biol. S Paulo, 26, 107-109, 1942

4. Bonaduce, A.: Ricerche sull'azione della spiramicina nella toxoplasmosi sperimentale del topino bianco.
Boll Soc. ital. Biol. sper. 36, 57-59, 1960

5. Bossche, H. van den: Biochemical effects of the anthelmintic drug mebendazole, 139-157
In: Comparative Biochemistry of Parasites,
H. van den Bossche, Academic Press, New York, 1972

6. Bossche, H. van den, H.S. DeNollin: Effects of mebendazole on the absorption of low molecular weight nutrients by Ascaris suum.
Int. J. Parasit. 3, 401-407, 1973

7. Brus,R., T.L.Chruściel, J.Steffen, J.Szaflarski: Anti-toxoplasmic activity of sulfonamides with various radicals in experimental toxoplasmosis in mice.
Z. Tropenmed. Parasit. 22, 98-103, 1971

8. Chaia,G., A.S. Da Cunha: Therapeutic action of mebendazole against human helminthiasis.
Fôlha med. 63, 842-852, 1971

9. Chruściel,T., J.Galuska, L.Samochowiec, J.Szaflarski: Effect of Pyrimethamine, TAO, proguanil and TCL, TBR and TJ on the course of acute toxoplasmosis in mice.
Acta parasit. pol. 10, 261-264, 1962

10. Chruściel,T., L.Samochowiec, J.Steffen, J.Szaflarski: Remote results of spiramycin and sulfamethoxydiazine treatment in subacute experimental toxoplasmosis of white mice (polnisch).
Wiad. parazyt. 13, 48-53, 1967

11. Cross, J.B.: Diasone and promin as therapeutic agents in experimental toxoplasmosis.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 76, 584-551, 1951

12. Cross, J.B., H.Joseph: Chloromycetin and experimental toxoplasmosis.
Tex. Rep. Biol. Med. 7, 406, 1949

13. De Nollin, S., H.van den Bossche: Biochemical effects of mebendazole on Trichinella spiralis larvae.
J. Parasit. 59, 970-976, 1973

14. De Nollin, S., M.Borgers, O.Vanparijs, H.van den Bossche: Effects of mebendazole on the encysted phase of Trichinella spiralis in the rat: an electron-microscope study.
Parasitology 69, 55-62, 1974

15. Ebringer, L., J.Balan, G.Catar, K.Horakova, J.Ebringerova: Effect of Trypacidin on Toxoplasma gondii in tissue culture and in mice.
Expl. Parasit. 16, 182-189, 1965

16. Elsner, J.: Untersuchungen verschiedener Chemotherapeutika auf ihre Wirksamkeit gegen Toxoplasmazysten im Gehirn von NMRI-Mäusen.
Vet. med. Diss., FU-Berlin, 1968

17. Eyles, D.E., N.Coleman: Tests of 2,4-diamino-pyrimidines on toxoplasmosis.
Publ. Hlth. Rep. Wash. 67, 249-252, 1952

18. Eyles, D.E., N.Coleman: The relative activity of the common sulfonamides against experimental toxoplasmosis in the mouse.
Am. J. trop. Med. Hyg., 2, 54-63, 1953 (a)

19. Eyles, D.E., N.Coleman: Synergistic effect of sulfadiazine and daraprim against experimental toxoplasmosis in the mouse.
Antibiotics Chemother. 3, 483-490, 1953 (b)

20. Eyles, D.E., N.Coleman: Notes on the treatment of acute experimental toxoplasmosis of the mouse with chlortetracycline and tetracycline.
Antibiotics Chemother. 4, 988-991, 1954 (a)

21. Eyles, D.E., N.Coleman: The antitoxoplasmic effect of puromycin.
Antibiotics Chemother. 4, 649-652, 1954 (b)

22. Franke, H., H.G.Horst: Zur Frühdiagnose und Therapie der Erwachsenentoxoplasmose.
Dt. med. Wschr. 76, 1049, 1951

23. Garin, J.P., D.E.Eyles: Le traitment de la toxoplasmose expérimentale de la souris par la Spiramycine.
Presse med. 66, 957-958, 1958

24. Gill, H.S., O.Prakash: Chemotherapy and chemoprophylaxis of experimental toxoplasmosis.
Indian J. med.Res. 60, 1022-1027, 1972

25. Gingrich, W.D., E.M.Darrow: The effect of endochin on experimental toxoplasmosis.
Am. J. trop. Med. 31, 12-17, 1951

26. Herman, Z., A.Sokoła,J.Szaflarski: Tentative treatment of experimental toxoplasmosis in mice. VIII. Effect of sulfamethoxypyrazine-pyrimethamine combination and effect of sulfamethoxypyrazine-longum in the treatment of experimental toxoplasmosis in the mouse.
Acta parasit. pol. 43, 483-486, 1970

27. Knapp, W.: Über chemotherapeutische Versuche am Erreger der Toxoplasmose.
Medsche Welt, Stuttg., 20, 554-556, 1951

28. Lafrenz, M., K.Ziegler, R.Sänger, E.Budde, G.Naumann: Neue Aspekte bei der Behandlung der Toxoplasmose.
Münch. med. Wschr. 115, 2057-2061, 1973

29. Langnes, A.: Zur Chemotherapie von Cysticercus pisiformis und Cysticercus tenuicollis bei Kaninchen und Schwein.
Vet. med. Diss. FU Berlin, 1976

30. Mas Bakal, P., R.J. Nikkels, N. in't Veld: Treatment of acute toxoplasmosis in white mice with spiramycine.
Acta Leidensia, 33/34, 161-168, 1964/1965

31. Miller, N.L., J.K.Frenkel, J.P.Dubey: Oral infections with Toxoplasma cysts and oocysts in felines, other mammals and in birds.
J. Parasit. 58, 928-937, 1972

32. Milovanovic, M.,M.Scretenovic: L'action de la spiramycine sur la toxoplasmose expérimentale chez la souris.
Annls. Parasit. hum. comp. 40, 639-642, 1965

33. Nakayama, J., H.Matsubayashi: Effects of spiramycine on experimental toxoplasmosis in mice.
Keio J. Med. 12, 117-125, 1963

34. Ohshima, S., H.Tanaka, Y.Inami: The chemotherapeutic effect of 2-sulfanomyl-4,4'-diaminodiphenylsulfone (SDDS) on acute toxoplasmosis in mice.
Jap. J. Parasit. 16, 331-338, 1967

35. Ohshima, S., H.Tanaka, Y.Inami: Synergistic effect of 2-sulfamoyl-4,4'-diaminodiphenylsulfone (SDDS) and pyrimethamine against experimental toxoplasmosis in mice.
Jap. J. Parasit. 17, 75-80, 1968

36. Rommel, M., J.Breunning: Untersuchungen über das Vorkommen von Toxoplasma gondii in der Milch einiger Tierarten und die Möglichkeit der laktogenen Infektion.
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 80, 365-369, 1967

37. Sabin, A.B., J.Warren: Therapeutic effect of certain sulphonamides on infection by intracellular protozoon (Toxoplasma).
J. Bact. 41, 80, 1941

38. Seah, S.K.K.: Chemotherapy in experimental toxoplasmosis: Comparison of the efficacy of thrimethoprim-sulfur and primethamine-sulfur combinations.
J. trop. Med. Hyg. 78, 150-153, 1975

39. Sander, J., T.Midtvedt: The effect of Trimethoprim on acute experimental toxoplasmosis in mice.
Acta path. microbiol. scand. Sec.B. 78, 664-668, 1970

40. Steen, E.: Acute experimental toxoplasmosis treated with aureomycin.
Acta path. microbiol. scand. 27, 844-850, 1950

41. Summers, W.A.: The effect of oral administration of aureomycin, sulfathiazole, sulfamerazine and 4,4'-diaminodiphenylsulfone on toxoplasmosis in mice.
Am. J. trop. Med. 29, 889-893, 1949

42. Summers, W.A.: The chemotherapeutic efficacy of 2,4-diamino-5-p-chlorophenyl-6-ethylpyrimidine (Daraprim) in experimental toxoplasmosis.
Am. J. trop. Med. Hyg. 2, 1037-1044, 1953

43. Szaflarski, J., A.Sokoła, Z.S.Herman: Tentative treatment of experimental toxoplasmosis in mice: IX. Effect of trimethoprim, sulfomethoxazole and their combination Septrin.
Acta parasit. pol. 22, 22-24, 1974

44. Thalhammer, O., E.Schnabl, H.Moritsch: Behandlungsversuch experimenteller Toxoplasmose mit Sulfonamid und Aureomycin.
Wien. T. inn. Med. 32, 262-266, 1951

45. Thienpont, D., O.Vanparijs, L.Hermans: Anthelmintic activity of mebendazole against cysticercus fasciolaris.
J. Parasit. 60, 1052-1053, 1974

46. Thiel, P.H. van: De therapie van experimentele toxoplasmosis met enkele sulfonamides, arseenverbindungen en antimalaria-middelen.
Ned. Tijdschr. Geneesk. 93, 3818-3820, 1949

47. Vanparijs, O., D.Thienpont: Anthelminthische Wirkung des Mebendazols gegen Nemetoden und Zestoden bei Hunden.
Dt. tierärztl. Wschr. 80, 320-322, 1973

48. Weinman, D., R.Berne: Therapeutic cure of acute experimental toxoplasmosis in animals.
J. Amm. med. Ass. 124, 6-8, 1944

49. Werner, H., R.Dannemann: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Therapeutika auf Zoite und Zystenentwicklung von Toxoplasma gondii in NMRI-Mäusen.
Z. Tropenmed. Parasit. 23, 63-77, 1972

50. Werner, H., R.Dannemann, I.Egger: Über die Wirkung des Ultra-Langzeit-Sulfonamids Sulfamethoxypyrazine (Longum^R = Kelfizina^R) auf die proliferative Vermehrungsphase von Toxoplasma gondii in NMRI-Mäusen.
Ein Beitrag zur experimentellen Chemotherapie der Toxoplasmose.
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt.Orig. A220, 126-141, 1972

51. Werner, H., I.Egger: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Sulfamethoxypyrazine (Longum^R= Kelfizina^R) mit Pyrimethamine (Daraprim^R) auf die Zystenbildungsphase von Toxoplasma gondii in Mastomys natalensis.
Ein weiterer Beitrag zur experimentellen Chemotherapie von Toxoplasma gondii.
Zbl. Bakt. Hyg., I.Abt. Orig. A226, 554-560, 1974

52. Werner, H., G.Catár: Über die Wirkung von SDDS in Kombination mit Pyrimethamin oder Sulfamonomethoxin auf Zysten von Toxoplasma gondii in NMRI-Mäusen.
Z. Tropenmed. Parasit. 25, 313-317, 1974

53. Westphal, A.: Das Vorkommen von Toxoplasmose in Deutschland und ihre Behandlungsmöglichkeiten mit Aureomycin.
Z. Tropenmed. Parasit. 1, 526-532, 1950

54. Wettingfeld, R.F., J.Rowe, D.E.Eyles: Treatment of toxoplasmosis with pyrimethamine (Daraprim) and triple sulfonamide.
Ann. intern. Med. 44, 557-564, 1956

55. Zander, B., F.Hörchner: Serumtiterverlauf bei Trichinella spiralis-infizierten Meerschweinchen vor und nach der Behandlung mit Mebendazole.
7. Tagung Deutsche Gesellschaft für Parasitologie 31.3.1976, Berchtesgaden

Lebenslauf

Geboren am 9. Januar 1933 als Sohn des Landvermessers	Victor Coker und seiner Ehefrau Sholabomi, geb. Sapara, in Lagos, Nigeria.
1939	Eintritt in die Grundschule in Lagos.
Ab 1944	Besuch eines Missionsgymnasiums in Lagos.
1952	Reifeprüfung am Missionsgymnasium - C.M.S. Grammar School, Lagos - abgelegt.
Von 1952 - 1956	Tätigkeit bei einer Schiffahrtsgesellschaft in Lagos.
Von 1957 - 1961	Besuch des Blackburn Technical College in Blackburn, Großbritannien. Abschluß der Studien am Technical College durch Erwerb des "General Certificate of Education, Ordinary Level and Advanced Level".
Von 1961 - 1963	Tätigkeit bei einer Brauerei in Manchester, England.
1963	Übersiedlung in die Bundesrepublik Deutschland.
Von 1963 - 1964	Besuch des Dolmetscher-Instituts der Universität Heidelberg zwecks Erlernen der deutschen Sprache.
Von 1964 - 1966	Studium der Medizin an der Universität Heidelberg.
1966	Abbruch des Studiums wegen Krankheit.
Von Mai 1966	in stationärer ärztlicher Behandlung an
März 1967	der Orthopädischen Klinik in Heidelberg.
1968	Umzug nach Westberlin.
SS 1968	Aufnahme des Studiums der Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin
Mai 1974	Abschluß des Studiums nach Ablegung des Staatsexamens an der Freien Universität Berlin.
Von Januar - Oktober 1975	Teilnahme am 12. Seminar für Tropenveterinärmedizin der Freien Universität Berlin.

Für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte Unterstützung möchte ich Herrn Prof. Dr. F. Hörchner herzlich danken.

Weiterhin gilt mein Dank Frau Dr. R. Reisner-Gestrich und Dr. A. Heydorn, deren sachkundiger Rat wesentlich zum Gelingen der Arbeit beitrug, sowie allen Angehörigen des Institutes, die mir bei der technischen Ausführung der Arbeit behilflich waren.

Ebenfalls bedanke ich mich bei Dr. K. Janitschke, Robert Koch-Institut, Berlin, für die Überlassung der Aktivatorseren, die für die Durchführung der Experimente wichtig waren.

Ganz besonders möchte ich dem Ökumenischen Studienwerk, Bochum, für seine moralische und finanzielle Unterstützung danken, durch die es mir überhaupt nur möglich war, diese Arbeit anzufertigen.